

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

N^o 441

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

LA MÉTHODE

DE

l'Intra - Dermo - Réaction

et ses Récentes Applications

PRÉSENTÉE PAR

M. Joseph LOUINEAU

Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

OLLIER-HENRY

IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26,

PARIS (VI^e Arr^t)

1921

441

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

LA MÉTHODE

DE

l'Intra - Dermo - Réaction

et ses Récentes Applications

PRÉSENTÉE PAR

M. Joseph LOUINEAU

Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

OLLIER-HENRY

IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26,

PARIS (VI^e Arr^t)

—
1921



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. G.-H. ROGER.
Professeurs.	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.	ANDRÉ BROCA.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BESANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULIE
Histologie.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale	{ ACHARD
	{ WIDAL.
	{ GILBERT
Hygiène et clinique de la première enfance	{ CHAUFFARD
Clinique des maladies des enfants	{ MARFAN
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	{ NOBECOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{ FUPRE.
Clinique des maladies du système nerveux	{ JEANSELME.
Clinique des maladies contagieuses	{ PIERRE MARIE.
	{ TEISSIER
	{ DELBET
Clinique chirurgicale.	{ LEJARS.
	{ HARTMANN
	{ GOSSET
Clinique ophtalmologique.	{ DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	{ LEGUEU
	{ BAR
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU
Clinique gynécologique.	{ J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	{ AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	{ VAQUEZ
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	{ SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	{ DUVAL.

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LANGLOIS	PHILIBERT
ALGLAVE	FIESSINGER	LARDENNOIS	RATHERY
BASSET	GARNIER	LE LORIER	REITTERER
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEMIERRE	RIBIERRE
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEQUEUX	RICHAUD
BRANCA	GUENOT	LEREBOLLETT	ROUSSY
CAMUS	GUILAIN	LERI.	ROUVIERE
CHAMPY	GUILLEMINOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ (Anselme)
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	MATHIEU	TANON
CHIRAY	JOYEUX	MEIZGER	TERRIEN
CLERC	LABBÉ HENRI	MOCQUOT	TIFFENEAU
DEBRE	LAIGNEL.-LAVAS-	MULON	VILLARET
DESMAREST	TINE.	OKINCZYC	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA BONNE MÈRE

*Humble hommage de ma
profonde reconnaissance et de
ma filiale affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BOUCICAUT.

*qui a bien voulu nous faire
le grand honneur de présider
la soutenance de notre thèse.*

AVANT-PROPOS

Au moment où s'achèvent nos études médicales, c'est pour nous une grande joie, en même temps qu'un devoir, d'adresser à tous nos Maîtres l'expression de nos remerciements pour la bienveillance avec laquelle il nous ont fait profiter de leur savoir et de leur expérience.

Notre pensée se reporte surtout vers cet Hôtel-Dieu d'Angers où nous avons commencé nos études. Et notre gratitude est profonde pour M. le Professeur Monprofit qui fut notre premier maître. Auprès de lui nous avons constamment trouvé un guide éclairé, à l'indulgence qui ne se démentait jamais, et l'enseignement le mieux adapté à notre esprit de débutant.

Comment oublierions-nous l'année entière passée dans le service de M. le Professeur Thibault ? Nous ne craignons pas de dire que c'est grâce à son lumineux enseignement, et à l'esprit de méthode qu'il s'est efforcé de nous inculquer que nous avons appris le meilleur de ce que nous savons aujourd'hui.

Des circonstances particulières nous avaient permis de l'approcher de plus près : aussi avons-nous pu apprécier mieux encore sa grande bonté et son exquise délicatesse. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

Que tous nos Maîtres de l'école de Nantes, M. le Professeur Guillemé notamment ; que tous nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris, particulièrement MM. les Professeurs Gilbert, Widal, Delbet, Hartmann, Marfan, Lequeux, qui nous ont aidé de leurs conseils, reçoivent également ici le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

J. L.

La Méthode de l'Intra-Dermo-Réaction et ses Récentes Applications

INTRODUCTION

La méthode de l'intra-dermo-réaction est d'acquisition relativement récente. Elle a été précédée par les méthodes d'injections sous-cutanées d'antigènes, qui sont rapidement entrées, — en médecine vétérinaire — dans le diagnostic courant de la morve et de la tuberculose.

L'emploi, sur une très vaste échelle, de ces dernières méthodes a permis assez vite de constater qu'il fallait entendre par « réaction franche », non pas seulement une élévation thermique d'un type donné, avec ses caractères d'apparition et de maintien soigneusement déterminés ; non pas seulement une réaction générale fortement accusée ; mais encore, et surtout, une *réaction locale* : un large placard d'œdème pour le moins, et souvent une réponse lymphagitique évidente et persistant pendant plusieurs jours. On en est venu dès lors à se demander si la réaction locale seule ne pouvait pas être considérée comme caractéristique.

De là, l'idée est venue à quelques auteurs de chercher

à provoquer cette réaction locale, — et elle seule, — puisqu'elle se montrait la plus sensible et la plus spécifique.

Les premières tentatives ont été des « cuti-réactions », c'est-à-dire des dépôts d'antigène *sur* la peau préparée ou non. C'est von Pirquet qui a montré le parti que l'on pouvait tirer de ce procédé.

En même temps, on proposait l'usage d'une ophtalmo-réaction : méthode où l'on déposait sur une muqueuse spécialement sensible, la conjonctive, le produit à éprouver.

Enfin, pour des raisons de commodité d'application, on proposait (Lanfranchi, Moussu) de déposer *dans* la peau, cette fois, le réactif ; — et ce procédé, dernier venu, ne tardait pas à se montrer le plus recommandable, en raison de la sûreté de sa technique et de l'innocuité de son emploi. Rapidement, son usage se répandait, ses applications s'élargissaient, et l'intra-dermo-réaction est devenue aujourd'hui une méthode à laquelle on songe à demander toujours davantage.

Il ne nous semble pas inopportun dans ces conditions, de présenter une revue d'ensemble de ses applications actuelles, et de voir si, de leur rapprochement, ne peuvent pas se dégager certaines conséquences, — ou tout au moins certaines règles de prudence.

I. — Intra-Dermo « régulières »

De l'ensemble des faits recueillis au sujet de l'intra-dermo-réaction, on peut déjà dégager un premier groupe que nous appellerons celui des intra-dermo-réactions « régulières ». Nous désignons ainsi celles où l'introduction dans la peau d'une antigène spécifique détermine, chez les sujets infectés de ce germe spécifique, — et chez ceux-là seulement —, une réaction bien nette, et nous les opposons aux réactions « positives-pronostiques » et aux réactions « positives rétrospectives » que nous étudions plus loin.

A. — La réaction à la malléine.

Le type du groupe est la réaction à la malléine dans le diagnostic de la morve. On sait que l'on prépare avec le *Bacillus Mallei*, le bacille morveux, un extrait glyciné, la malléine. Cet extrait, injecté dans la peau du cheval, après avoir été préalablement dilué au 1/4 provoque, si le cheval est en puissance de morve, une réaction qui apparaît dans les 10-15 heures, présente son maximum au bout de 24-48 heures, mais qui dure

facilement et très visiblement 2 ou 3 jours, parfois même plus longtemps.

La réaction s'obtient sur n'importe quel point de la peau, mais il est commode, et l'usage s'en est absolument généralisé, de faire l'injection dans l'épaisseur de la paupière inférieure. La peau, très fine à ce niveau, réagit facilement ; l'œdème inflammatoire qui en résulte, bridé sur des plans profonds par l'aponévrose zygomatique, n'en est que plus visible. Enfin, par voisinage, la conjonctive s'enflamme, et ne tarde pas à sécréter un peu de muco-pus qui est la signature de la réaction.

Cette réaction est spécifique, et Vallée a montré qu'elle ne se produit jamais avec d'autres sujets que des morveux. D'autre part, elle est sensible ; plus sensible que la méthode sous-cutanée. Elle n'est pas trop entravée, notamment, par les états fébriles, ni -- et c'est le point important -- par les injections préalables et récentes d'antigènes faites dans un but diagnostique ou autre. Il y a, bien entendu, encore de l'incertitude et de l'arbitraire dans l'appréciation des réactions « légères », « ébauchées », « frustres », etc. ; mais la tendance de ceux qui ont eu l'occasion, pendant la guerre, de pratiquer par dizaines de mille cette épreuve, avec vérifications nécropsiques de ses indications, est de considérer comme positives les réponses même les plus légères.

Cette méthode n'intéresse pratiquement que les vétérinaires. Elle a pourtant été expérimentée sur l'homme avec de bons résultats. Il y aurait lieu de s'en souvenir lorsque le diagnostic de morve -- toujours délicat en

raison de sa rareté — se pose chez l'homme. Il n'y a alors qu'une seule cause d'erreur : la possibilité d'une infection morveuse antérieure, guérie. Le cas relaté par Martel sur lui-même se rapporte à cette hypothèse.

B. — La Réaction à la Tuberculine

L'intra-dermo-réaction à la tuberculine fournit des résultats analogues.

Chez l'animal, on peut faire, comme pour la morve, une intra-palpébro-réaction ; mais l'usage a prévalu, à la suite des travaux de Moussu, de faire l'injection dans un des plis cutanés qui relient la base de la queue à la marge de l'anus. Chez les bovidés, la réponse est plus tardive que pour la morve : elle demande 2 ou 3 jours, mais persiste souvent une semaine et même davantage.

Chez l'homme on peut opérer sur la peau de l'avant-bras, ou à la face interne de la cuisse, et injecter I ou II gouttes d'une faible dilution de tuberculine. Mais l'on s'est aperçu que les résultats étaient plus constants, d'une part, en opérant par simple scarification (comme pour la vaccination jennérienne, pratiquée selon la méthode actuelle) ; et d'autre part en utilisant la tuberculine brute, préparée pour les usages vétérinaires. On obtient les résultats en 24 ou 48 heures.

Chez l'animal, on peut dire : réaction = tuberculose, sans indiquer l'étendue de cette tuberculose, ni la nature de son stade évolutif. Mais si le sujet est tuberculeux,

l'injection forte le rend, pendant un temps assez long non sensible à une nouvelle injection. Et M. le Professeur Bezançon fait justement remarquer l'importance pratique qui peut résulter de ce fait : si les vétérinaires n'y prenaient garde, la viande d'un animal tuberculeux, ainsi traité, pourrait être livrée à la consommation s'il n'était soumis à aucun autre examen.

L'injection répétée de petites doses, au contraire, détermine chaque fois une réaction plus forte chez les tuberculeux.

« On s'est demandé, dit M. le Professeur Bezançon, si l'injection de doses répétées, à des individus sains, était susceptible de faire apparaître une réaction absente lors de la première injection. C'est l'opinion de Calmette, mais dans des conditions très spéciales : si on fait, sur la conjonctive, des instillations répétées de tuberculine, chez un sujet en apparence sain, la conjonctive se trouve sensibilisée au bout de 4 ou 5 jours, et cette hypersensibilité locale dure environ 25 jours. Si donc on fait, pendant cette période, une nouvelle instillation, il peut se produire une réaction positive ».

Dans l'état de gestation, la réaction à la tuberculine, de positive qu'elle pouvait être auparavant, peut devenir négative.

Chez l'homme, la réaction, toujours spécifique, est trop sensible. Il suffit que le sujet ait contracté la tuberculose dans ses premières années — ce qui est la règle — et conservé au fond de ses bases pulmonaires, ou dans l'un de ses ganglions hilaires une lésion bacillaire, pour

que, toute sa vie, il continue à réagir positivement à la tuberculine. Donc, la méthode, en tant que procédé de diagnostic, perd toute sa valeur, sauf lorsqu'il s'agit de très jeunes enfants chez lesquels la question d'une contamination antérieure n'a pas eu le temps de se poser encore.

Dans les états fébriles, et notamment dans les états tuberculeux aigus, la réaction, préalablement positive, devient négative : de sorte que l'on aboutit à ce paradoxe que, chez un fébricitant pour lequel le diagnostic est en suspend, une réponse négative à la tuberculine est une indication de tuberculose.

La rougeole, la grippe, etc., aboutissent également à cet état qualifié par Von Pirquet d'« anergique ».

La gestation, et surtout l'accouchement, comme l'ont montré M. le Professeur Nobécourt, puis MM. Debré, Paraf et Dautreban, après Stern, après M. le Professeur Bar et Devraigne, amènent aussi un état d'anergie transitoire.

En présence de ce fait que la tuberculine ne donnait aucun renseignement sur la valeur actuelle de la tuberculose, et n'avait par conséquent aucun sens pronostique, on a cherché ailleurs un antigène plus satisfaisant. C'est ainsi que Wildbolz a eu l'idée de s'adresser au sujet en cause.

Il recueille l'urine d'une façon aseptique. Il la concentre en la chauffant dans le vide à 65°, jusqu'à réduction au 1/10 du volume primitif. Pour se débarrasser des

sels qui se sont précipités dans cette opération, il filtre sur un papier humecté d'une solution phéniquée à 2 o/o; c'est avec le filtrat qu'il expérimente. Il en injecte une ou deux gouttes dans le derme.

Pour Wildboz, la réaction est liée à l'activité de la tuberculose. Elle est d'autant plus intense que la tuberculose est plus étendue et plus active, parce qu'alors une plus grande quantité de toxines bacillaires sont élaborées, et éliminées par le rein. La réaction serait donc à peu près exactement en raison inverse de la réaction à la tuberculine.

Ces affirmations ont été contestées. Pour Piéry et Ledru, l'uro-réaction donnerait des résultats analogues, simplement, à ceux de la tuberculine. Les deux réactions diminueraient progressivement avec l'évolution de la maladie.

Pour F. Miche (sa préparation est un peu différente : l'urine est concentrée au 1/10 par ébullition, et centrifugée au besoin), le procédé serait surtout utile pour le praticien dépourvu de tuberculine. La réaction serait plus forte dans les formes très actives, sauf dans les cas accompagnés de néphrite, avec rein imperméable, où elle disparaîtrait. La valeur pronostique serait exactement opposée à celle de la tuberculine dans les formes avec forte désintégration cellulaire, et chez les individus jeunes.

C. — L'Intra-dermo-réaction dans le diagnostic du Kyste Hydatique

Une application intéressante de l'intra-dermo-réaction a été proposée récemment par les auteurs italiens pour le diagnostic de l'échinococcose.

En 1910, Boidin et Laroche avaient « échoué », — nous reviendrons sur cet échec — dans la recherche du diagnostic du kyste hydatique par une intra-dermo-réaction pratiquée avec du liquide hydatique.

Mais en 1912, Gasoni reprend la méthode et annonce 87,5 o/o de succès.

Gasbarrini confirme ces résultats. Il opère de la même façon : il recueille à l'abattoir, de façon aseptique, du liquide hydatique provenant de kystes de bovidés vivants, additionne le produit de 1 goutte d'acide phénique pur pour 20 cm³ de liquide d'échinocoque, et injecte son antigène à raison de 1/2 cm³, dans la peau de l'avant-bras du sujet.

Une réaction positive est caractérisée par l'apparition, au bout de quelques heures, d'une tache érythémateuse, avec un œdème qui apparaît le lendemain, et qui dure de 2 à 4 jours.

Luridiana et Pontano ont confirmé ces résultats et ont obtenu des succès : 80 o/o, — même dans des cas de kystes suppurés qui, comme on le sait, ne donnent en général que de mauvais résultats avec l'emploi des au-

tres procédés de diagnostic biologique, (réaction de fixation du complément, — précipito-diagnostic). (1).

D. — Quelques autres essais.

D'autres intra-dermo-réactions, que nous pouvons classer dans ce chapitre des intra-dermo « régulières », ont encore été pratiquées :

M. Gougerot a eu des résultats positifs dans la sporotrichose, et dans diverses autres mycoses.

Lanfranchi a obtenu de bons résultats dans le diagnostic de la lymphagite épizootique, une mycose du cheval déterminée par le « *Cryptococcus* de Rivalta » et qui simule grossièrement la morve.

R. Ward et A. Gallagher ont eu aussi des résultats positifs en soumettant au test de l'intra-dermo, des volailles infectées par « *Bacterium pullorum* ».

(1) Ce travail était terminé, quand nous avons eu connaissance d'une nouvelle communication de Luridiana sur ce sujet. L'auteur a repris les diverses méthodes proposées pour le diagnostic des maladies parasitaires en les comparant entre elles. Seule la réaction de Wienberg mérite d'être conservée, avec l'intra-dermo-réaction. Mais Luridiana est beaucoup moins catégorique que son compatriote. Il estime que les deux réactions ne sont ni l'une ni l'autre infaillibles. Par contre, elles semblent devoir se compléter. Il a pu constater que là où une déviation du complément est négative ; l'I. D. R. peut se montrer positive et vice versa. Il invoque trois raisons pour expliquer les I. D. R. :

1° l'impossibilité d'absorption de l'antigène, (cause inhérente à la paroi du kyste) ;

2° la disparition du pouvoir de l'antigène, (par suppuration kystique)

3° l'absorption excessive de l'antigène, (par suite de l'existence d'un état anaphylactique).

II. — Intra-Dermo « positives-pronostiques »

Nous allons maintenant rencontrer un autre groupe de faits : ceux dans lesquels l'injection dermique d'antigènes permet d'ordonner les sujets en deux catégories : ceux qui ne réagissent pas et qui sont immunisés ; ceux qui réagissent et qui ne sont pas immunisés vis-à-vis de l'infection considérée, qui sont donc susceptibles de la contracter un jour ou l'autre. C'est ce qui nous fait donner aux réactions de ce groupe le nom d'intra-dermo « positives-pronostiques ».

A. — Réaction de Schick

La plus importante de cette série est la réaction de Schick. On sait en quoi elle consiste :

On prend une dilution de toxine diphtérique mûrie, c'est-à-dire âgée d'un an, bien stabilisée. On la dilue avec de l'eau physiologique, par dilutions successives, de telle sorte que 10 cent. cubes de la solution renferment une dose mortelle (M L D pour un cobaye de 250 gr.), ce qui correspondra, pour une injection de 0 cent. cube 2, à 1/50 de la dose mortelle. Une partie de cette solution est chauffée au bain-marie à 75°, pendant cinq minutes, et servira pour faire l'injection témoin. Ces dilutions ne se conservent pas.

On introduit une fine aiguille presque parallèlement à la peau (le biseau tourné haut), dans l'épaisseur du derme de l'avant-bras, et on pousse 2/10 de cm. c. A l'autre avant-bras, on injecte la même dose selon la même technique, mais de toxine non chauffée. (Park et Zingher).

La réaction positive apparaît en 24-28 heures, acquiert son maximum d'intensité en 72 heures, mais persiste 6 ou 7 jours. Elle se caractérise par une zone de rougeur de 1 à 2 cent. de diamètre, avec infiltration de tissus. Plus tard apparaît une très légère desquamation, et une pigmentation brunâtre de la peau qui peut persister plusieurs semaines.

L'autre bras ne doit rien présenter, ou seulement une rougeur plus précoce — en 24 heures — qui s'atténue dès le 2^e jour et qui est toujours plus diffuse, moins circonscrite que de l'autre côté.

Les enquêtes faites par cette méthode, et qui ont porté récemment, à New-York, sur des milliers d'enfants, montrent que 33 o/o des enfants ont une réaction positive, c'est-à-dire sont réceptifs vis-à-vis de la diphtérie.

L'immunité, très forte à la naissance, s'affaiblit dans l'enfance, puis remonte avec l'âge :

Ainsi on a : de 3 à 6 ans, — résultats positifs :	50 o/o.
de 6 à 10 ans	— 47 o/o.
de 10 à 15 ans	— 28 o/o.

La réaction est généralement familiale : tous les en-

fants d'une même famille se comportent de la même façon.

Il faut noter toutefois que des porteurs de germes peuvent présenter une réaction négative. Inversement, des sujets séjournant depuis un an dans un milieu contaminé, n'y contractaient pas l'immunité, mais présentaient encore au bout de ce temps une forte réaction positive.

L'immunité s'expliquerait par la présence dans le sang d'antitoxine naturelle acquise au cours des années, probablement par des inoculations discrètes, n'ayant jamais produit d'angine.

Cette réaction est susceptible de nombreuses applications pratiques :

a) Elle permet, dans les agglomérations d'enfants, au début d'une épidémie, de rechercher quels sont les réceptifs. Ceux-ci recevraient l'injection préventive de sérum, d'où : économie de sérum — et moyen d'éviter d'anaphylactiser inutilement le plus grand nombre des enfants.

b) Chez les enfants hospitalisés dans les pavillons de contagieux, elle permet de ne faire l'injection préventive qu'à ceux qui ne sont pas immunisés.

c) Chez un malade suspect, ayant par exemple une angine douteuse, une réaction négative prouve qu'il ne s'agit pas de diphtérie. Une réaction positive ne prouve rien, car le Schick est positif tant que le malade n'a pas reçu de sérum.

d) La réaction permet de suivre, chez les injectés

au sérum, la durée de l'immunisation. Elle est en général de 28 jours pour la première injection, de 8 jours pour la deuxième.

En résumé, la réaction de Schick est surtout utile chez les non malades, avant la maladie. Sa réponse positive ne signifie pas : maladie, mais *au contraire* aptitude à contracter la maladie.

La réaction de Schick est inutilisable dans le diagnostic rétrospectif de la diphtérie (de Lavergne et Zœller), puisque la diphtérie est une maladie qui immunise pour longtemps, et que d'autre part des sujets vierges peuvent avoir aussi l'immunité diphtérique.

B. — Réactions similaires

Des travaux récents ont montré qu'il y avait toute une série de substances soit végétales, soit animales, capables de déclencher à la suite de leur ingestion une série d'accidents probablement d'ordre anaphylactique.

La démonstration fut surtout nette pour l'asthme « essentiel » des anciens auteurs. Déjà Langlois en 1906 avait proposé cette théorie. En 1910 et 1911, toute une série d'auteurs soutinrent également cette conception tant en France, qu'en Belgique, en Angleterre et en Amérique.

Il fut d'ailleurs démontré que la manifestation symptomatique d'un état anaphylactique était créée par l'ingestion d'agents provocateurs, toujours les mêmes chez

un même sujet : pollen de telle ou telle graminée, telle ou telle bactérie intestinale, — mais surtout les albuminoïdes dérivés du cheval (35 o/o d'après Walker)., Et si les expériences que Maloïnoff déchaina sur des cobayes et des lapins ont été contestées, la preuve décisive en fut irréfutablement donnée par M. le professeur Widal et MM. Lermoyez, Abrami, Brissaud et Joltrain, qui apportent à la théorie de l'origine anaphylactique de l'asthme une notion clinique essentielle : celle de la crise hémoclasique initiale.

Mais l'on a prouvé également — et c'est le point qui nous intéresse le plus spécialement ici, — qu'en pratiquant des intra-dermo ou des cuti-réactions avec ces différents agents, on pouvait obtenir des réactions positives chez les sujets sensibles, et chez eux seuls.

« Pendant la guerre, dit M. André Léri, Walker, en Amérique, et avec lui Frost, Rackelmann, Cooke, etc.... s'appliquèrent à chercher systématiquement vis-à-vis de quelles albumines les asthmatiques étaient sensibilisés. Walker utilisait des solutions d'albuminoïdes très diverses à la façon de la vaccination jennérienne (1), et la cuti-réaction était positive quand, au bout d'une demi-heure, une élevure blanchâtre où une plaque d'urticaire d'au moins 1/2 centimètre était apparue à la surface de la scarification cutanée.

(1) Il se sert de protéines d'origine animale (poils de chat, d'artre de cheval, lait, blanc d'œuf, etc...). Ce même auteur utilise aussi des protéines microbiennes préparées avec du staphylocoque, aureus et albus, du pneumocoque, etc..

« Les résultats obtenus par ce procédé très simple sont fort intéressants : Walker ayant examiné 400 asthmatiques, a trouvé une cuti-réaction positive à une ou plusieurs albumines dans 48 o/o des cas. La cuti-réaction était presque toujours positive chez les très jeunes sujets et dans 85 o/o des cas avant 20 ans, c'est-à-dire à l'âge où l'asthme est généralement essentiel. »

Comme pour l'asthme essentiel, J. P. Langlois, en 1906, lance cette idée « que la fièvre des foins est un bel exemple de l'anaphylaxie si bien étudiée par Ch. Richet » : Cette théorie, soutenue notamment par Billard, de Clermont-Ferrand, est aujourd'hui admise par tous.

Sutton, Schappegrel (New Orléans), Mulford (Philadelphie) ont préparé des pollens-vaccins qui s'injectent un mois avant la saison des foins et servent à déceler la sensibilité éventuelle à l'asthme des foins.

Pour tous ces auteurs, l'interprétation des intradermo-réactions est la même : réaction positive signifie aptitude à présenter, éventuellement telle ou telle maladie. Nous ne retenons que l'interprétation, sans suivre les auteurs dans l'explication pathogénique.

III. — Autres significations de la Réaction

Nous venons donc d'examiner deux ordres différents de résultats, dans lesquels nous avons successivement trouvé :

I. Réaction positive = maladie actuelle.

II. Réaction positive = maladie future possible.

Les travaux de Levaditi se placent à part et fournissent une transition avant d'aborder le 4^e groupe.

C. Levaditi, en étudiant l'évolution du streptocoque dans les plaies de guerre, a été amené à rechercher, par des intra-dermo-réactions, la sensibilité de l'organisme au streptocoque, chez des infectés de streptocoque et autres. Il a trouvé que, si la plaie était infectée par le streptocoque, la sensibilité s'exagérerait au lieu de diminuer. Le streptocoque sensibilise l'organisme, et ne l'immunise pas. Il y a longtemps déjà, d'ailleurs, que la clinique l'avait enseigné, par l'observation de l'érysipèle notamment. L'érysipèle frappe plus volontiers d'anciens érysipélateux. Mais ce qui nous intéresse ici, c'est que :

réaction cutanée $\begin{cases} \text{maladie actuelle} \\ \text{positive} \end{cases} = \begin{cases} \text{et maladie future probable.} \end{cases}$

IV. — Intro-Dermo - « positives-rétrospectives »

Dans un quatrième groupe, nous ne placerons qu'un seul fait. Mais il est probable qu'on en trouverait d'autres.

Reichet et Harkins, recherchant, par l'intra-dermo-réaction, l'existence de la « maladie de Bang », (c'est-à-dire de l'avortement épizootique des vaches, maladie causée par un germe utérin, le bacille de Bang), ont trouvé que la réaction positive ne révèle pas nécessairement l'existence de la vie actuelle, active, mais l'empreinte de la maladie antérieure, et cela durant toute la vie de l'animal.

Ici donc, réaction positive = maladie passée.

V. — Réactions avec des toxines vermineuses

A. — Ophtalmo-Réaction

Avant d'aller plus loin, et de rapporter quelques recherches inédites, nous croyons intéressant de parler des recherches entreprises par Weinberg, il y a quelques années, sur les toxines vermineuses.

A vrai dire, l'auteur a employé la voie oculaire, et non la voie intra-dermique, mais nous pensons qu'il n'y a entre les deux réactions qu'une différence d'intensité et non de nature, et que les suggestions qui se dégagent de ces expériences peuvent être utilisées pour la critique d'ensemble de l'intra-dermo-réaction.

Weinberg et Julien instillent 1 cmc de liquide péri-entéritique ascaridien dans l'œil du cheval. (L'ascaris utilisé est l'ascaris d'origine équine). Ils obtiennent en quelques heures, une série de troubles locaux et généraux sur le détail desquels nous n'insisterons pas. Nous ne retiendrons que le résultat :

Les réactions positives indiquent les chevaux *non* parasités.

Les réactions négatives indiquent les chevaux parasités.

Les chevaux parasités se comportent comme si la présence d'ascarides dans leur intestin leur conférait une certaine immunité vis-à-vis de la toxine ascaridienne.

Plus récemment, ces mêmes auteurs ont vu que deux chevaux instillés sont morts des suites de l'instillation. Comme la quantité de toxine est tout-à-fait insuffisante pour provoquer la mort du cheval, les auteurs ont pensé qu'ils étaient en présence de chevaux antérieurement sensibilisés par des ascaris, et que l'on avait là un fait d'anaphylaxie.

B. — Intra-dermo-réaction

Nous allons rapporter maintenant, pour terminer, une série d'expériences, en partie inédites, que nous devons à l'obligeance de MM. Brochet et Cauchemez et qui ont trait également à la recherche de la sensibilité de l'organisme aux toxines vermineuses, au moyen, cette fois, d'intra-dermo-réactions.

Dans une première expérience, on prépare un extrait glycéринé avec *Fasciola Hepatica*, grande douve du foie du mouton et un autre avec *Dicrocoelium Lanceatum*, petite douve du foie du mouton. On injecte 1/10 de cm³ du premier antigène dans la paupière gauche de 16 moutons ; 1/10 de cm³ du deuxième antigène dans la paupière droite des mêmes moutons.

Le lendemain, 15 moutons ne présentent aucune réaction. Ils sont abattus. Ils ne présentent aucun parasite.

Un mouton présente une réaction double, légère, son foie ne renferme pas de Douve, mais le péritoine est parasité par *Cysticercus tenuicollis*.

Cette expérience avait été entreprise pour voir s'il n'y aurait pas des faits analogues à ceux obtenus par Weinberg et Julien dans leur ophtalmo-réaction. A ce moment les auteurs inclinaient à conclure :

Réaction négative = pas de parasites.

Réaction positive = réaction de groupe.

En effet, si l'anaphylaxie est spécifique, on sait aujourd'hui qu'elle ne l'est pas aussi étroitement qu'on l'avait cru tout d'abord. Il existe, outre l'anaphylaxie spécifique, une « anaphylaxie de groupe » et une « anaphylaxie générale » qui sont moins accentuées. Les cobayes tuberculeux réagissent à la malléine comme à la tuberculine (Borrel), les lépreux réagissent à la tuberculine et les tuberculeux à la léprosine (Gougerot), etc...

Weinberg, de son côté, et plus tard Mlle Keilane ont montré que pour certaines antigènes vermineuses, il y avait des « réactions de groupe » de sérums animaux vis-à-vis de toute une série d'antigènes vermineuses, mais que la « réaction de groupe » était, là encore, toujours plus faible que la réaction spécifique.

Une nouvelle série est entreprise, toujours sur des moutons, mais cette fois, l'on choisit comme antigène du liquide provenant de *Cysticercus tenuicollis* du mouton, frais, recueilli le jour même à l'abattoir et injecté immédiatement après sa récolte sans manipulation autre que le mélange de plusieurs kystes provenant de moutons différents.

28 moutons sont injectés, toujours dans la paupière inférieure, environ 1/10 de cent. cube par mouton.

Le but de cette expérience était d'obtenir, si possible, confirmation des résultats précédents, et de vérifier, en même temps, par analogie, si les résultats annoncés par les auteurs italiens, à propos du diagnostic de l'échinococcose (et que nous avons exposés plus haut) pouvaient se transporter dans la recherche d'un autre parasite.

Les moutons sont tués 16 heures après l'expérience.

4 ont une réaction positive : ils ne sont pas parasités.

24 ne réagissent pas : 2 sont parasités par *Cysticercus tenuicollis* ; 22 ne sont pas parasités.

Ces faits ne confirmaient pas les résultats de la première expérience, mais se rapprochaient, par contre, de ceux qu'avaient trouvés Weinberg et Julien : Les réactions positives correspondent à des non parasités.

Une troisième série est faite. Elle porte sur dix-huit moutons. Ceux-ci ne sont tués que 48 heures plus tard. On pouvait objecter, en effet, aux deux premières séries, que l'heure d'abatage était un peu trop rapprochée, et que, peut-être, des réactions positives n'avaient pas le temps de se produire.

Au bout de 48 heures, les résultats sont les suivants :

5 réactions positives, avec 2 moutons non parasités.	
— — — 3 —	parasités.
et 13 réactions négatives, avec 6 —	non parasités.
— — — 7 —	parasités.

Au total, sur 78 intra-dermo-réactions, il y a eu :

11 réactions positives	{	2 réactions de groupe
comprenant :		6 non parasités
		3 parasités.
et 67 réactions négatives,	{	58 non parasités
comprenant :		9 parasités.

Autrement dit :

sur les animaux ayant	{	54 o/o sont non parasités
réagis :		27 o/o sont parasités
		18 o/o sont des paras. différ.
sur les animaux n'ayant pas	{	86 o/o sont non paras.
réagis :		13 o/o sont parasités.

Résultats absolument discordants, qui montrent que de l'intra-dermo-réaction employée dans le diagnostic de *Cysticercus tenuicollis* du mouton on ne peut tirer actuellement, aucun renseignement pratique.

En ce qui concerne ce parasite, la question est sans intérêt.

Mais, si on se rappelle les résultats annoncés par les auteurs italiens pour le kyste hydatique, — résultats en désaccord avec les recherches déjà anciennes de Boïdin et Laroche, — il est permis de se demander si la question est complètement jugée ?

Ne pourrait-on pas aussi supposer qu'il peut y avoir parfois des réactions « à rebours », si l'on veut bien nous permettre l'expression, c'est-à-dire des réactions

indiquant des organismes non parasités, — comme dans l'expérience de Weinberg et Julien sur l'*ascaris*, — et si l'échec autrefois signalé par Boidin et Laroche est bien un réel échec, ou si ces auteurs ne se trouvaient pas, au contraire, en présence de la réaction normale d'un organisme immunisé ?

CONCLUSIONS

De cette rapide revue d'ensemble, et du rapprochement de résultats en vérité assez disparates, on voit que l'intra-dermo-réaction, méthode séduisante, est quelquefois d'une interprétation plus ardue que son application.

En général, ses réponses positives correspondent à l'état de réceptivité vis-à-vis de la maladie considérée, mais il peut s'agir d'une réceptivité ancienne, « rétrospective » ; d'une réceptivité actuelle, ou d'une réceptivité future.

Si ces variations sont déjà embarrassantes quand on fait une opération diagnostique, on conçoit combien elles le deviennent davantage si on veut demander à la réaction des indications pronostiques.

Il est possible aussi — le fait demande confirmation — qu'il y ait des réactions positives chez les sujets indemnes ; des réactions négatives chez les parasités. Il faut connaître la possibilité de cette éventualité quand il s'agit d'apprécier une réaction qui n'a pas derrière elle un long passé, (morve, tuberculose, etc...), mais une réaction exceptionnelle, sur laquelle on ne

possède qu'une expérience qui est encore nécessairement très limitée, (réactions à diverses mycoses, aux pollens, etc...).

Il faut enfin savoir — les travaux de Hoke viennent de le montrer récemment — que pour une même antigène la réaction varie d'un sujet à l'autre. Elle est plus forte chez les leucémiques, plus faible chez les pigmentés, les cachectiques, et au voisinage d'une inflammation cutanée ou dermique. Enfin dans l'appréciation des résultats, il y a lieu de tenir compte : 1° de la réaction spécifique ; 2° de la réaction « différente », due à une albumine non spécifique, mais biologiquement active, (sérum de la culture, par exemple) ; et 3° enfin la part de la réaction, « indifférente », ou traumatique, qui accompagne nécessairement les deux autres.

Ainsi, l'examen d'une intra-dermo-réaction est toujours très délicat. Et, à moins qu'il s'agisse d'une opération pour laquelle on possède une très grande expérience, son appréciation demande, nous le répétons, de nombreuses réactions de contrôle pour en connaître la valeur :

Réaction de contrôle sur le même sujet, en variant l'antigène ;

Réaction de contrôle avec la même antigène, sur d'autres sujets.

Une intra-dermo ou une cuti-réaction isolée, faite avec une antigène peu usuelle, sur un sujet non éprouvé antérieurement, ne peut pas avoir de valeur.

La lecture de certains travaux récents, sur le rhume des foins notamment, où l'on voit des traitements séri-

ques institués sur la seule indication d'une intra-dermo préalable, permet de se demander si toutes les garanties requises ont été observées ; — et si, par suite, les résultats signalés sont des résultats spécifiques, ou de simples coïncidences ?

Nous nous résumons dans les propositions suivantes :

1° Les résultats annoncés par les auteurs italiens dans l'intra-dermo diagnostic de l'échinococcose demandent confirmation.

2° En général une intra-dermo-réaction demande, pour être interprétée, le contrôle répété d'intra-dermo témoins, où l'on fait varier à la fois l'antigène et le sujet.

3° L'intra-dermo-réaction n'a donné, jusqu'à ce jour, aucun résultat dans le diagnostic du *cysticercus tenuicoelis*, parasite du mouton.

Vu :

Le Président de Thèse,

BEZANÇON.

Vu :

Le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.

BIBLIOGRAPHIE

BEZANÇON. — Précis de Microbiologie clinique, 3^e édition, Paris, Masson 1920.

BILLARD. — Le Rhume des Foins (Théorie Pathogénique). Journal Médical Français, déc. 1920. T. IX. n° 12. p. 494-495.

BOIDIN ET LAROCHE. — La toxicité hydatique directe et anaphylactique. Presse médicale, 4 mai 1910, n° 36.

BERNHEIM ET KARRER. — La cuti-réaction de Pirket à la tuberculine brute et à la tuberculine d'origine bovine. Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Bâle) n° 1 1^{er} janvier 1919.

BROCHET. — Contribution à l'étude du diagnostic des maladies parasitaires. Thèse de Paris 1921.

BRUMPT. — Précis de Parasitologie. Paris, Masson 1913 (2^e édition).

COURMONT ET PANISSET. Précis de microbiologie des maladies infectieuses des animaux. Paris-Doin 1914 p. 518 p. 603.

DEBRÉ, PARAF ET C. DAUTREBANDE. — L'anergie tuberculeuse au cours de la grossesse. C. R. Biologie LXXXIII 1068-69. 17 juillet 1920.

P. F. ARMAND, DELILLE ET P. L. MARIE. — Réaction de Schick.

- Sa technique et ses applications à la prophylaxie de la Diphthérie. *Presse Médicale* n° 5 15 janvier 1921 p. 43.
- P. F. ARMAND DELILLE, FAVRE ET P. L. MARIE. — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphthérie. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 8 avril 1921. in *Presse Médicale*, 13 avril 1921, n° 30. p. 297.
- DENIKER. — L'intra-dermo-réaction dans le diagnostic du kyste hydatique (analyses). *Pr. médicale* n° 34, 26 mai 1920, p. 338, 11 sept. 1920, n° 65, p. 641, 12 janvier 1921, n° 4, p. 38.
- E. HOKE (KOTOMAN). — Recherches sur l'intra-dermo-réaction. *Wiener Klinische Wochenschrift*, t. XXXIII, n° 41, 7 octobre 1920. Analyse in *P. M.* n° 82. 10 novembre 1920 p. 812.
- Mlle KEILINE. — Le séro-diagnostic de l'échinocoque et la réaction de fixation de groupe. Thèse de Paris 1914.
- C. LEVADITI. — Les streptocoques et les plaies de guerre. *Travaux de l'ambulance « Océan »*. (*Bull. I. P.* 1919, p. 506).
- LURIDIANA. — Valeur clinique de l'intra-dermo-réaction de Casoni. *Il policlinico. Sez. pratica. Rome*, t. XXVII n° 17, 26 avril 1920
- Valeur comparative de l'I. D. R. et des autres méthodes biologiques dans le diagnostic de l'échinococcose. *Il policlinico. Sez. pratica. Rome*, t. XXVIII, n° 2, 10 janvier 1921.
- A. LANFRANCHI. — L'intra-palpebro réact. nella diagn. della morva. *Il moderna zoiatro* 1915. Analyse in *bull. Inst. Pasteur*, t. XII 1915, p. 524-25.
- L'intra-palpébro-réact. nella diagn. della linfangite.

- epizootique. Il moderne zoiatro, 31 octobre 1917, n° 10.
Analyse in Bull. inst. Pasteur 1918, p. 54.
- DE LAVERGNE et ZOELLER. — La réaction de Chick dans les paralysies post-diphtériques. Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris. XXXVI, 954-55, 8 juillet 1920.
- ANDRÉ LÉRI. — Asthme, anaphylaxie, antianaphylaxie. Journal Médical Français. Déc. 1920. T. IX, n° 12, p. 488-89.
- MAC FADYAN et A. L. SHEATER. — Expériences regarding diff. methodes off tuberculine tests. Journal of comp. Path. and Therap. T. XXVII, décemb. 1914, p. 323-388.
- FR. MICHE. — Intra-dermo-réaction à l'extrait d'urine de tuberculeux. Revue Médicale de la Suisse Normande (Lausanne). T. XXXIX, n° 12, déc, 1919. Analyse in P. M., 8 mai 1920, n° 29, p. 290.
- MANOÏLOFF. — Centralbl. für Bakteriologie, 1^{er} juin 1912.
- NOBÉCOURT et J. PARAF. — L'influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire et pleurale. L'energie tuberculeuse au cours de la grossesse. Presse Médicale, n° 14, 18 fév. 1920, p. 133.
- PIÉRY et LEDRU. — L'intra-dermo-réaction dans la séméiol. de la tuberc. pulmonaire. Soc. Méd. Hôp., 10 fév. 1920.
- PONTANO. — Réaction intra-dermique et sous-cutanée avec le liquide du kyste hydatique, dans l'échinococcose humaine. Il policlinico. Sez. medic. Rome XXVII n° 11, 1^{er} nov. 1920.
- I. REICHET et M. I. HARKINS. — The diagnosis of infections abortisis of cattle. (Bang's disease) with special reference to the intra-dermol abortis test. Journal of the Am. Vet. médical Au. Mars 1917 p. 847.
- ROUILLARD. — Les toxines vermineuses. Presse médicale, 9 avril 1921 p. 285.
- M. SÉGARD. — Les médications nouvelles des asthmes. Jour-

- nal Médical Français T. IX n° 12. décemb. 1920 p. 522-23.
- ARCH. R. WARD ET B. A. GALLAGHER. — An intra-dermal test for *Bacterium pullorum* infections in focols. U. S. Depart of Agricult. Bull. 517, 16 février 1917.
- WEINBERG. — Recherche des anticorps spécifiques dans les distomatoses et la cysticerose. C. R. Soc. biol. 6 févr. 1909, p. 219.
- WEINBERG ET JULIEN. — Substances toxiques de *Ascaris megalocephale*. C. R. Soc. biol. 4 mars 1911, p. 337, t. LXX.
- Recherches sur la toxine ascaridiénne. Hygiène de la viande et du lait. 10 mai 1913. n° 5 p. 225-244.
- WEINBERG ET LÉGER. — Action des substances toxiques du selérostome sur l'organisme animal. C. R. Soc. biol. 11 avril 1918, p. 673. vol. LXIV.
- WIDAL, LARMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD ET JOLTRAIN. — Les phénomènes anaphylactiques dans l'asthme. Presse médicale, 11 juillet 1914, n° 54, p. 525.
- H. WILDBOLZ. — Démonstrations biologiques des foyers tuberculeux en activité chez l'homme, par l'intra-dermo-réaction faite avec l'urine du sujet. Correspond. blatt für Schweizer aerzt. Bâle. Tome XLIX n° 22, 31 mai 1919.
- L. J. WRIGHT. — The Shick test with especial reference to the negro. Journal of infections diseases t. XXI, sept. 1917 p. 265. Analyse in bull. Institut Pasteur 1918 p. 56.

